EUGENOLNING AYRIM BENZOIL HOSILALARINI SINTEZLASH VA ULARNING STRUKTURAVIY, FARMAKOKINETIK HAMDA MOLEKULYAR DOKING PARAMETRLARINI KOMPLEKS BAHOLASH

Mirzo Ulug‘bek nomidagi O‘zbekiston Milliy universiteti, Toshkent
Mansurov D.A.
Mirzo Ulug‘bek nomidagi O‘zbekiston Milliy universiteti, Toshkent
Xaitbayev A.H.
Mirzo Ulug‘bek nomidagi O‘zbekiston Milliy universiteti, Toshkent
Toshov H.S.
Mirzo Ulug‘bek nomidagi O‘zbekiston Milliy universiteti, Toshkent

Annotatsiya. Ushbu tadqiqotda eugenolning uchta aromatik hosilalari — 4-allil-2-metoksifenilbenzoat, 4-allil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat va 4-allil-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoat sintez qilindi. Sintez jarayoni atsil bromidlar ishtirokida, Na_2CO_3 va DIPEA asosida, piridin muhitida olib borildi. Olingan birikmalar IR va $^1H/^{13}C$-YaMR spektroskopiyasi orqali identifikatsiya qilindi. Ularning farmakologik potensiali PASS Online dasturi orqali, farmakokinetik va lipofillik parametrlar esa SwissADME platformasi yordamida baholandi. Shuningdek, to‘rtta maqsad oqsil (8FC0, 5D8W, 7RLM va 7WJM) bilan molekulyar doking o‘tkazildi. Doking natijalariga ko‘ra, aromatik benzoil guruhlarining kiritilishi ligand-oqsil o‘zaro ta’sirlarini kuchaytirgani aniqlandi (Evgenol < 4-Allil metoksifenil benzoat < 4-Allil metoksifenil 4-metilbenzoat < 4-Allil metoksifenil 4-izopropilbenzoat). Gaussian 09 dasturida HOMO–LUMO tahlili va faol markazlar hisoblanishi molekulalarning reaktivlik xususiyatlarini asoslab berdi. Tadqiqot natijalari sintez qilingan evgenol hosilalarining farmakologik faol modda sifatida istiqbolli ekanini ko‘rsatdi.

Kalit so‘zlar: Eugenol, aromatik benzoat hosilalari, organik sintez, infraqizil spektroskopiya, YMR spektroskopiya, DFT hisoblashlari, Gaussian 09, HOMO–LUMO analizi, elektrostatsion potensial (ESP), zaryad taqsimoti, PASS Online, SwissADME, molekulyar doking, biofaollik, ligand–oqsil o‘zaro ta’siri.

Abstract. In this study, three aromatic derivatives of eugenol — 4-allyl-2-methoxyphenyl benzoate, 4-allyl-2-methoxyphenyl-4-methylbenzoate, and 4-allyl-2-methoxyphenyl-4-isopropylbenzoate — were synthesized. The synthesis was carried out in the presence of acyl bromides, using Na_2CO_3 and DIPEA as bases, in a pyridine medium. The obtained compounds were identified by IR and $^1H/^{13}C$-NMR spectroscopy. Their pharmacological potential was evaluated using the PASS Online software, while their pharmacokinetic and lipophilicity parameters were assessed using the SwissADME platform. In addition, molecular docking was performed with four target proteins (8FC0, 5D8W, 7RLM, and 7WJM). According to the docking results, the introduction of aromatic benzoyl groups enhanced

ISSN 3030-3907

ligand–protein interactions (Eugenol < 4-allyl methoxyphenyl benzoate < 4-allyl methoxyphenyl 4-methylbenzoate < 4-allyl methoxyphenyl 4-isopropylbenzoate). HOMO–LUMO analysis and active-site calculations performed in Gaussian 09 supported the reactivity characteristics of the molecules. The results of the study demonstrated that the synthesized eugenol derivatives are promising as pharmacologically active compounds.

Keywords: Eugenol, aromatic benzoyl derivatives, organic synthesis, infrared spectroscopy, NMR spectroscopy, DFT calculations, Gaussian 09, HOMO–LUMO analysis, electrostatic potential (ESP), charge distribution, PASS Online, SwissADME, molecular docking, bioactivity, ligand–protein interaction.

Аннотация. В этом исследовании были синтезированы три ароматических производных эвгенола — 4-аллил-2-метоксифенилбензоат, 4-аллил-2-метоксифенил-4-метилбензоат и 4-аллил-2-метоксифенил-4-изопропилбензоат. Процесс синтеза проводился в присутствии ацилбромидов, на основе Naokcook и DIPEA, в пиридиновой среде.ннотация. В этом исследовании были синтезированы три ароматических производных эвгенола — 4-аллил--метоксифенилбензоат, 4-аллил-2-метоксифенил-4-метилбензоат и 4-аллил-2-метоксифенил-4-изопропилбензоат. Процесс синтеза проводился в присутствии ацилбромидов, на основе Naokcook и DIPEA, в пиридиновой среде. Полученные соединения были идентифицированы с помощью ИК-спектроскопии и спектроскопии 1h/13C-yamr. Их фармакологический потенциал оценивался с помощью программы Pass Online, а фармакокинетические и липофильные параметры оценивались с помощью платформы swissadme. Также была проведена молекулярная стыковка с четырьмя целевыми белками (8fc0, 5d8w, 7rlm и 7wjm).акже была проведена молекулярная стыковка с четырьмя целевыми белками (8fc0, 5d8w, 7rlm и 7wjm). По результатам стыковки было обнаружено, что введение ароматических бензоильных групп усиливает взаимодействия лиганд-белок (эвгенол < 4-аллилметоксифенил бензоат < 4-аллилметоксифенил 4-метилбензоат < 4-аллилметоксифенил 4-изопропилбензоат). Анализ HOMO–LUMO и расакже была проведена молекулярная стыковка с четырьмя целевыми белками (8fc0, 5d8w, 7rlm и 7wjm). По результатам стыковки было обнаружено, что введение ароматических бензоильных групп усиливает взаимодействия лиганд-белок (эвгенол < 4-аллилметоксифенил бензоат < 4-аллилметоксифенил 4-метилбензоат < 4-аллилметоксифенил 4-изопропилбензоат). Анализ HOMO–LUMO и расчет активных центров в программе Gaussian 09 обосновали свойства реакционной способности молекул. Результаты исследования

ISSN 3030-3907

показали перспективность синтезированных производных эвгенола в качестве фармакологически активного вещества.

Ключевые слова: эвгенол, производные ароматических бензоатов, органический синтез, инфракрасная спектроскопия, спектроскопия YMR, расчеты DFT, гауссовский 09, анализ гомо–Люмо, электростатический потенциал (ESP), распределение заряда, PASS Online, SwissADME, молекулярная стыковка, биоактивность, лиганд–белковые взаимодействия.

Kirish

Tabiiy birikmalarni kimyoviy modifikatsiya qilish orqali ularning biologik faolligini oshirish zamonaviy bioorganik kimyo, dori moddalarini dizayni va molekulyar farmakologiyaning asosiy yo‘nalishlaridan biriga aylangan. O‘simlik efir moylarida keng tarqalgan fenolik birikma — evgenol (4-allil-2-metoksifenol) — yuqori reaktivligi [1], aromatik tizimdagi elektron zichligining o‘ziga xos taqsimlanishi va allyl guruhining nukleofil hamda elektrofil markazlarga nisbatan sezgirligi tufayli kimyoviy modifikatsiya uchun qulay substrat hisoblanadi [2]. Evgenolning antimikrob [3], antioksidant [4,5], analgetic [6] va yallig‘lanishga [7,8] qarshi xususiyatlari ko‘plab adabiyotlarda yoritilgan bo‘lsa-da, uning struktura–faollik munosabatlarini chuqur o‘rganish hamon dolzarbligini saqlab kelmoqda. Aromatik kislotalar bilan eterifikatsiya evgenol molekulasining elektron parametrlarini o‘zgartirish [9] va uning potentsial biologik faolligini oshirishning samarali strategiyasi sifatida ko‘riladi. Xususan, benzoy kislotasi va uning para-holatda substituentlar kiritilgan hosilalari (metil va izopropil guruhlari) molekuladagi kon’yugatsiyalangan tizimning qutblanishi, HOMO/LUMO energiyasi, dipol momenti hamda elektrostatik potensial taqsimotiga sezilarli ta’sir ko‘rsatishi mumkin [10]. Bunday o‘zgarishlar ligand–retseptor ta’sirini shakllantiruvchi asosiy omillar sifatida antimikrob va boshqa biologik faollikning oshishiga xizmat qilishi ehtimoldan xoli emas.

Ushbu tadqiqotda evgenoldan kelib chiqqan uchta yangi benzolli ester hosilasi sintez qilindi:

1.4-Allil metoksifenil benzoat,

2.4-Allil metoksifenil 4-metilbenzoat,

3.4-Allil metoksifenil 4-izopropilbenzoat.

Sintez qilingan birikmalarning tuzilmalari IR va 1H NMR spektroskopiya usullari yordamida tasdiqlandi. Molekulalarning kvant-kimyoviy parametrlarini aniqlash uchun Gaussian 09 dasturida geometriya optimizatsiyasi, bog‘ uzunliklari, tabiiy zaryad taqsimoti, HOMO/LUMO orbital energiyalari hamda elektrostatik potensial xaritalari hisoblab chiqildi. Ushbu ko‘rsatkichlar molekulalarning reaktiv markazlarini, elektron donor–akseptor xususiyatlarini va ularning biologik tizimlar bilan potensial o‘zaro ta’sirlarini baholashga imkon berdi. Sintez qilingan

ISSN 3030-3907

hosilalarning biologik faolligi evgenol bilan solishtirgan holda PASS Online orqali faoliyat prognozi, SwissADME yordamida farmakokinetik va “drug-likeness” ko‘rsatkichlari, shuningdek AutoDock Tools dasturi orqali to‘rt xil mikroorganizmlarga qarshi molekulyar doking vositasida baholandi. Antimikrob rezistentlikning global darajada kuchayib borayotgani yangi samarali molekulalar izlashni talab qilayotgan bir paytda, evgenolning strukturaviy diversifikatsiyasi asosida olingan ushbu esterlar klinik amaliyotda istiqbolli biofaol birikmalar sifatida qiziqish uyg‘otadi. Shu bois, mazkur tadqiqotning asosiy maqsadi — evgenolning strukturaviy modifikatsiyasi orqali olingan benzolli hosilalarning fizik-kimyoviy va kvant-kimyoviy xususiyatlarini aniqlash, ularning potentsial antimikrob faolligini kompyuter kimyosi vositalarida baholash hamda evgenol bilan qiyosiy tahlil asosida strukturaviy o‘zgarishlarning biofaollikka ta’sir mexanizmini yoritishdan iboratdir.

Ilmiy yangilik va tadqiqotning pozitsiyalanishi

Ushbu tadqiqotning ilmiy yangiligi eugenol molekulasi asosida uch xil aromatik benzoyl hosilalarini sintez qilish, ularning strukturaviy xususiyatlarini eksperimental (IR va $^{1}H/^{13}C$-YaMR) hamda kvant-kimyoviy (DFT/Gaussian 09) yondashuvlar orqali kompleks tahlil qilgan holda baholashdan iborat. Avvalgi ilmiy manbalarda eugenolning ester hosilalari bo‘yicha cheklangan ma’lumotlar mavjud bo‘lib, ayniqsa, aromatik substituentlarning turlicha elektron-ta’sir kuchiga ega bo‘lgan variantlari (benzoil, 4-metilbenzoil, 4-izopropilbenzoil) uchun strukturaviy–reaktivlik munosabatlari yetarli darajada o‘rganilmagan.

Tadqiqotning yana bir yangiligi shundaki, sintez qilingan uchta hosilaning farmakokinetik, biofaollik va ligand–oqsil o‘zaro ta’sir potentsiali bir vaqtning o‘zida PASS Online, SwissADME va molekulyar doking platformalari orqali tizimli solishtirma tahlil qilingan. To‘rtta maqsad oqsil (8FC0, 5D8W, 7RLM, 7WJM) bilan o‘tkazilgan docking natijalari aromatik benzoil guruhlarining o‘zaro ta’sir kuchini sezilarli oshirishi ilmiy jihatdan asoslangan yangi xulosalarni shakllantirdi.

Tadqiqotning pozitsiyalanishi shundan iboratki, ushbu ish eugenolning aromatik esterlari bo‘yicha yangi ma’lumotlar bazasini yaratadi, ularning kimyoviy xususiyatlari, farmakokinetik profili va potentsial biofaolligini qamrab olgan holda kelajakdagi dori moddalari dizayni uchun istiqbolli yo‘nalish sifatida xizmat qiladi.

Tadqiqot materiallari va metodlari

Gaussian09 hisob-kitoblari

Eugenol molekulasining kvant-kimyoviy parametrlarini aniqlash Gaussian 09 dasturiy paketidan foydalanilgan holda hisob-kitob qilindi. Strukturaviy optimallashtirish va elektron xususiyatlarni aniqlash zichlik funksional nazariyasi

ISSN 3030-3907

(DFT) asosida bajarildi. Hisoblashlar uchun B3LYP funksionali va 6-31G(d,p) bazis to‘plami qo‘llanildi.

Optimallashtirilgan geometriya asosida quyidagi parametrlar olindi:

•HOMO va LUMO energiya darajalari,

•Mulliken zaryad taqsimoti,

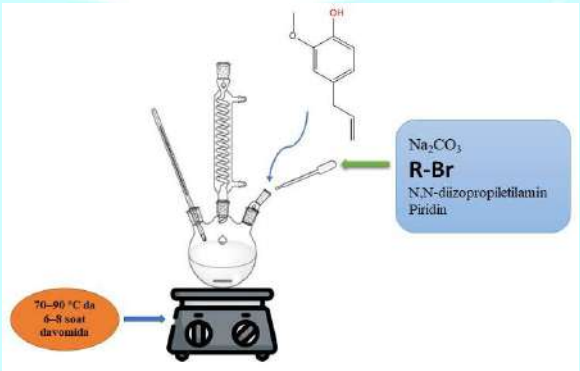
•Bog‘ uzunliklari,

•Elektrostatik potensial (ESP) xaritasi.

Ushbu natijalar molekulaning reaktivligi, faol markazlari, elektron zichligi taqsimoti hamda ligandlarning oqsil faol markaziga potensial bog‘lanish qobiliyatini baholashda qo‘llanildi [11].

2.2. Umumiy sintez metodikasi

4-Allil-2-metoksifenil asosidagi benzoat hosilalar sintezi uch og‘izli kolbada amalga oshirildi. Buning uchun 1 mmol evgenol 20 ml suvdan xoli etanol ichida eritildi. Eritmaga 1 mmol Na2CO3 qo‘shilib, aralashma 40 °C da 10 daqiqa davomida aralashtirildi. So‘ngra 1,2 mmol mos atsil bromid (benzoil bromid hosilalari) tomchilatib kiritildi. Yon reaksiyalarni kamaytirish hamda hosil bo‘ladigan kislota shakllarini neytrallash maqsadida 1,5 mmol N,N-diizopropiletilamin hamda katalitik miqdorda piridin qo‘shildi. Reaksiya aralashmasi 70–90 °C da 6–8 soat davomida aralashtirildi. Reaksiya borishi TSX yordamida nazorat qilindi. Yakunlangach, aralashma sovitildi va 20 ml distillangan suv bilan suyultirildi. Organik mahsulot uch marta dixlorometan bilan ekstraksiya qilindi, natriy sulfat bilan quritildi va erituvchi vakuum ostida bug‘latildi. Xom mahsulot kolonka xromatografiyasi orqali (n-geksan : etil atsetat, 3:1) tozalanib, tegishli benzoat hosilalari olindi [Rasm-1].



Rasm-1. Kimyoviy sintez sxemasi

Yadro magnit-rezonans (YaMR) spektrlari

Sintez qilingan birikmalarning strukturasi Bruker firmasining yuqori aniqlikdagi 400 MHz NMR spektrometrida olingan ^{1}H-NMR va ^{13}C-NMR spektrlari asosida tasdiqlandi. Namuna DMSO-d_6 / $CDCl_3$ erituvchilarida tayyorlandi, kimyoviy siljishlar δ (ppm) birlikda qayd etildi [12].

Infraqizil (IQ) spektroskopiyasi

ISSN 3030-3907

Barcha birikmalarning funksional guruhlarini tasdiqlash maqsadida IQ spektrlari Shimadzu IRTracer / FTIR spektrometrida 400–4000 sm^{-1} diapazonda olingan. Asosiy cho‘zilish (ν) va egilish tebranishlari aniqlanib, struktura bilan mosligi tekshirildi [13].

PASS Online tahlili

DFT darajasida optimallashtirilgan evgenol molekulasi PASS Online (https://way2drug.com/PassOnline) dasturiga yuklanib, ularning farmakologik faollik spektrlari prognoz qilindi. Har bir biologik faollik uchun Pa (probability of activity) ko‘rsatkichi olishdi. Pa > 0.70 bo‘lsa — yuqori ehtimolli faol, 0.50–0.70 oralig‘i — o‘rtacha faol, Pa < 0.50 — faol bo‘lmagan deb baholandi [14].

SwissADME tahlili

Evgenol va uning aromatik hosilalarining ADME xususiyatlari SwissADME onlayn platformasida baholandi. Har bir molekulaning SMILES kodi tizimga kiritildi va lipofilliklik, gidrofillik, suvda eruvchanlik, o‘tish-permeabiliklik, farmakokinetik parametrlar hamda “drug-likeness” mezonlari hisoblandi. Ushbu tahlillar molekulalarning biologik tizimlardagi xatti-harakatlari va potensial terapevtik qo‘llanilishiga doir kimyoviy-farmakologik xulosalar chiqarish imkonini berdi [15].

Molekulyar doking

Molekulyar doking tadqiqotlari AutoDock Tools paketidan foydalanilgan holda amalga oshirildi. Evgenol va uning uchta aromatik hosilasi to‘rt xil maqsad oqsili (PDB ID: 8FC0, 5D8W, 7RLM, 7WJM) bilan o‘zaro ta’siri bo‘yicha baholandi. Oqsil strukturalari PDB ma’lumotlar bazasidan yuklandi, ulardagi suv molekulalari va ortiqcha ligandlar tozalandi, qutblangan vodorodlar qo‘shildi va Gasteiger zaryadlari berildi. Ligandlar optimallashtirilgan geometriyalar asosida tayyorlandi va ularning moslashuvchan bog‘lanishlari belgilandi. Har bir oqsil uchun grid maydon aktiv markazni to‘liq qamrab oladigan tarzda o‘rnatildi (aniq koordinatalar maqola doirasida keltirilmaydi). Doking Lamarckian genetic algorithm yordamida bajarildi va eng past bog‘lanish energiyasiga ega konformatsiyalar tahlil qilindi [16].

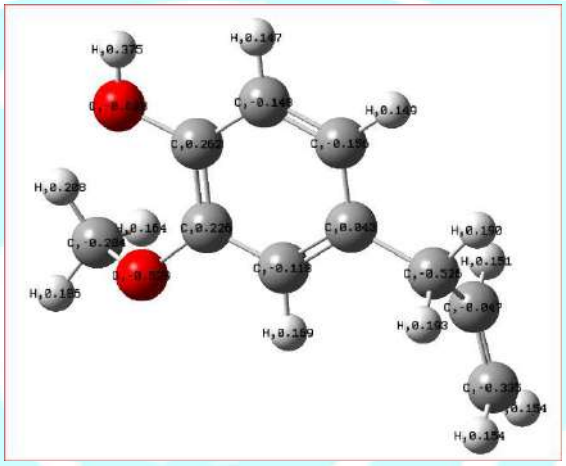
Natijalar va muhokamalar

1. Химическая природа ГК/МАСГК и предпосылки к самосборке

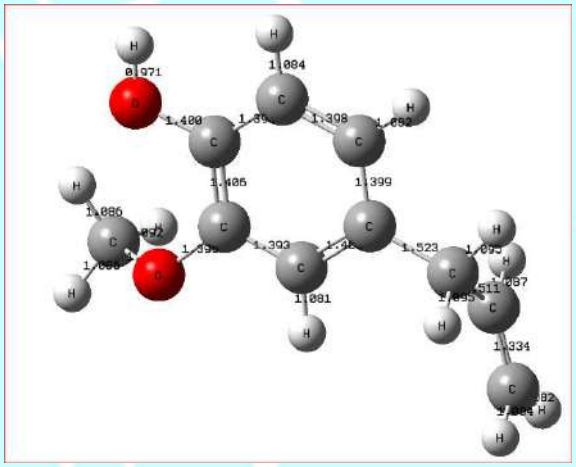
Gaussian09 dasturida olingan Mulliken zaryad taqsimoti ko‘rsatdiki, evgenol molekulasida oksigen atomlari eng katta manfiy zaryadga ega (O2 = −0.62799, O1 = −0.52933), bu ularning lone-pair elektronlariga boy ekanligini ko‘rsatadi. Fenolik vodorod (H22 = +0.37540) ayniqsa musbat zaryadlangan bo‘lib, bu guruhning samarali vodorod-donor ekanligini va vodorod-bog‘lanish reaksiyalarida faol ishtirok etishini taxmin qilishga imkon beradi. Ayrim

ISSN 3030-3907

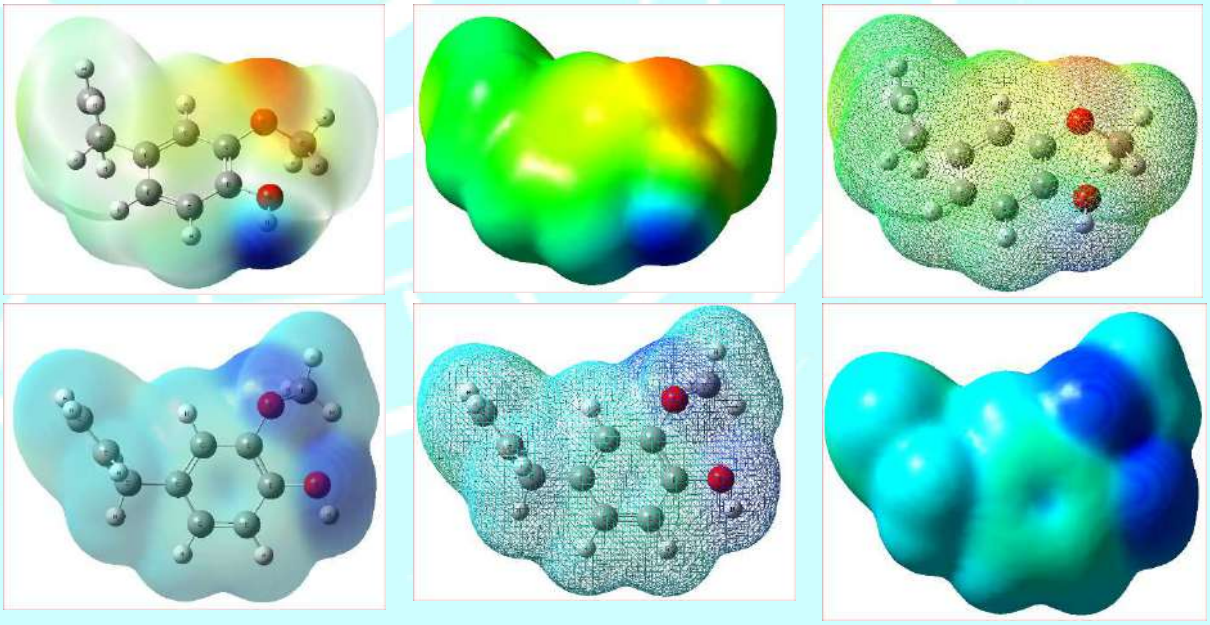
karbonsimon atomlar (masalan, C6 va C8) nisbatan elektron-yetishmovchilikni ko‘rsatib, nukleofil hujum uchun sezilarli maydonlarni tashkil qiladi [Rasm-2].



Rasm-2. Evgenolning zaryad taqsimoti



Rasm-3. Evgenolning bog‘ uzunliklari

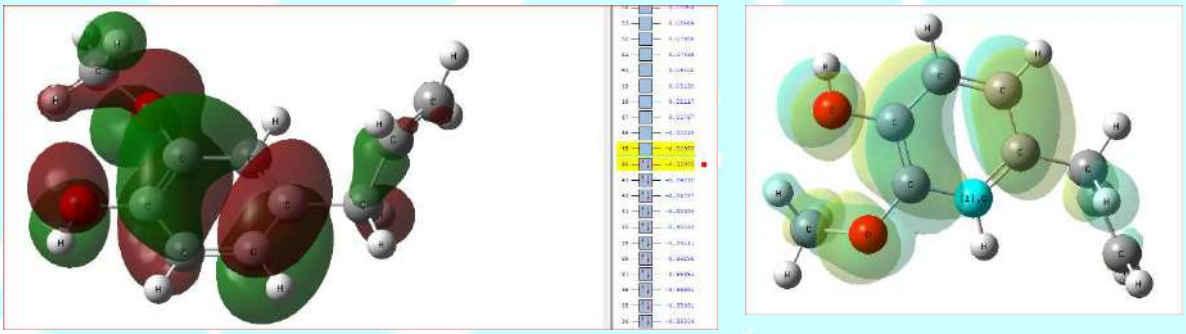


Rasm-4. Evgenolning elektrostatik potensial sathi

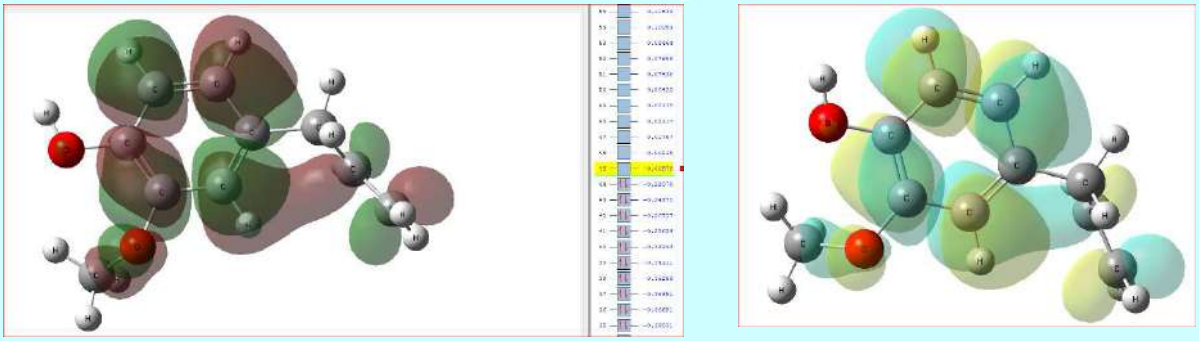
Gaussian 09 dasturida olingan elektrostatik potentsial (ESP) xaritasi eugenol molekulasidagi elektron zichligi taqsimotini aniq ko‘rsatadi. Xarita yuzasida metoksi (–OCH_3) guruhidagi kislorod atrofida qizil rang kuzatildi, bu esa ushbu atomda elektron zichligi yuqori, ya’ni nukleofil markaz sifatida harakat qilishini bildiradi. Aksincha, gidroksil (–OH) guruhidagi vodorod ko‘k rangda tasvirlangan bo‘lib, bu uning elektron yetishmovchi (elektrofilik) tabiati va vodorod bog‘ hosil qiluvchi donor sifatida faolligini ko‘rsatadi [Rasm-4]. Shuningdek, aromatik halqa atrofida yashil–sariq soya elektron zichligining nisbatan bir xil taqsimlanganini, ya’ni π-elektronlarning delokalizatsiyasini bildiradi. Bu holat eugenolning aromatik barqarorligini ta’minlab, uning antioksidant xossalari bilan bog‘lanadi. ESP xarita natijalari Mulliken zaryad tahlilini to‘ldirib, molekuladagi eng reaktiv markazlarni aniqlashda yordam beradi. Ayniqsa, metoksi kislorod atomining qizil

ISSN 3030-3907

zonasi va fenolik vodorodning ko‘k zonasi — evgenolning vodorod bog‘lanishlari va elektron donor-akseptor o‘zaro ta’sirlarida asosiy rollarni o‘ynovchi markazlardir. Gaussian 09 dasturidan olingan kvant-kimyoviy hisob-kitoblarga ko‘ra, eugenol molekulasining eng yuqori bandlangan molekulyar orbital (HOMO) energiyasi −0.22079 eV, eng past bo‘sh molekulyar orbital (LUMO) energiyasi esa −0.00978 eV ni tashkil etdi. Ular orasidagi energiya farqi (ΔE = 0.211 eV) nisbatan kichik qiymatga ega bo‘lib, bu molekulaning elektron o‘tish faolligi yuqori ekanini ko‘rsatadi. Past HOMO–LUMO farqi molekulada elektron bulutining oson qutblanishi va kimyoviy reaktivlikning oshishi bilan izohlanadi. Shuningdek, HOMO orbital asosan fenolik kislorod va aromatik halqa atrofida joylashgan bo‘lib, molekulaning antioksidant va donor xossalarini belgilaydi. LUMO esa asosan metoksi guruh va aromatik tizimning π-antibonding orbitallarida joylashgan bo‘lib, elektron qabul qiluvchi markazlarni ifodalaydi. Shunday qilib, eugenol molekulasi elektronlarni oson qabul qilish va berish xususiyatiga ega bo‘lgan faol organik modda sifatida tavsiflanadi [Rasmlar-5,6].



Rasm-5. Evgenolning HOMO si



Rasm-6. Evgenolning LUMO si

Jadval 1.

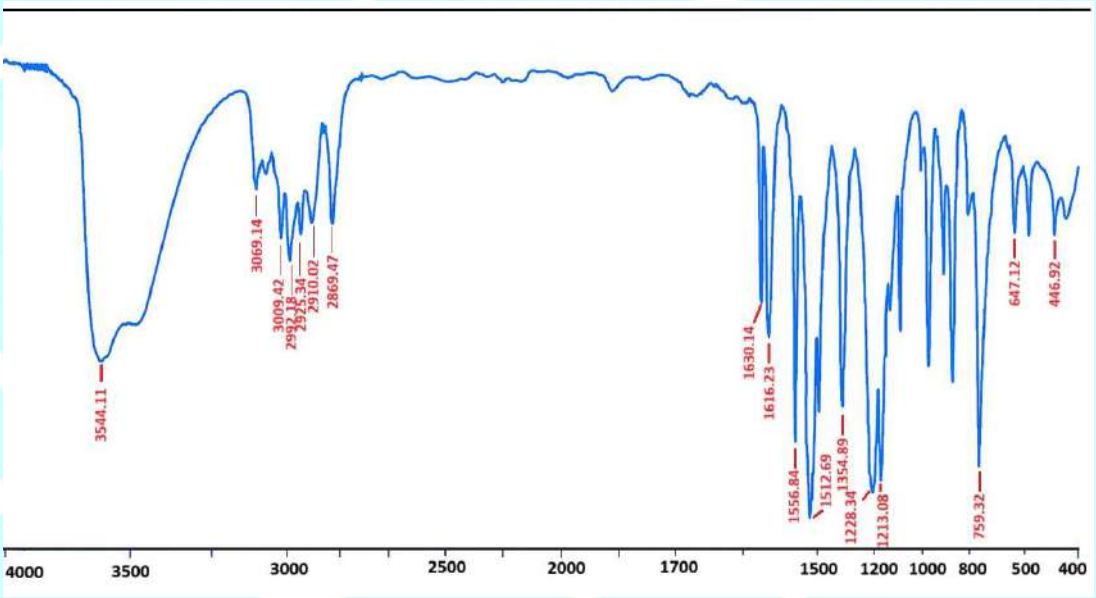
Eugenol molekulasining chegaraviy molekulyar orbitallari (HOMO va LUMO) energiyalari.

Parametr	Qiymat (eV)	Tavsif
EHOMO	−0.22079	Eng yuqori bandlangan orbital energiyasi
ELUMO	−0.00978	Eng past bo‘sh orbital energiyasi

ISSN 3030-3907

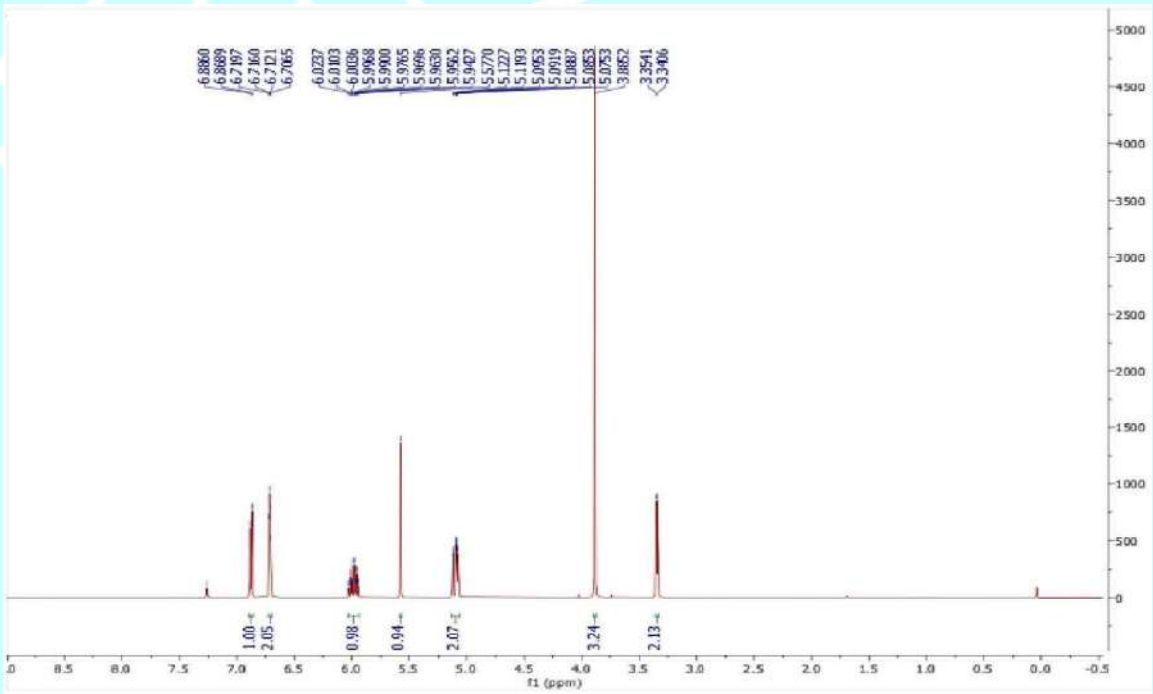
ΔE = ELUMO − EHOMO	**0.21101**	HOMO–LUMO energiya farqi

Infraqizil (IQ) spektroskopiyasi va Yadro magnit-rezonans (YaMR) spektrlari tahlili



Rasm-7. Ajratib olingan Evgenolning IQ spektri

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.83 (dd, J = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 6.67 (dq, J = 5.2, 2.2 Hz, 2H), 5.94 (ddt, J = 16.8, 10.1, 6.7 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.11 – 4.98 (m, 2H), 3.84 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.34 – 3.27 (m, 2H).

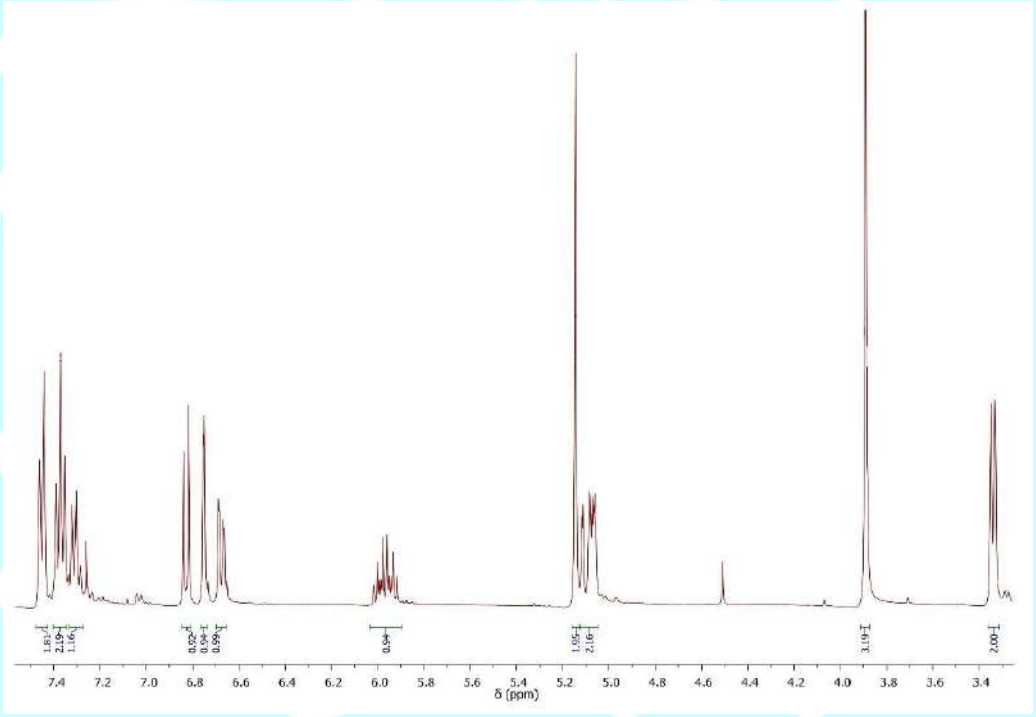


Rasm-8. Evgenolning YaMR spektri

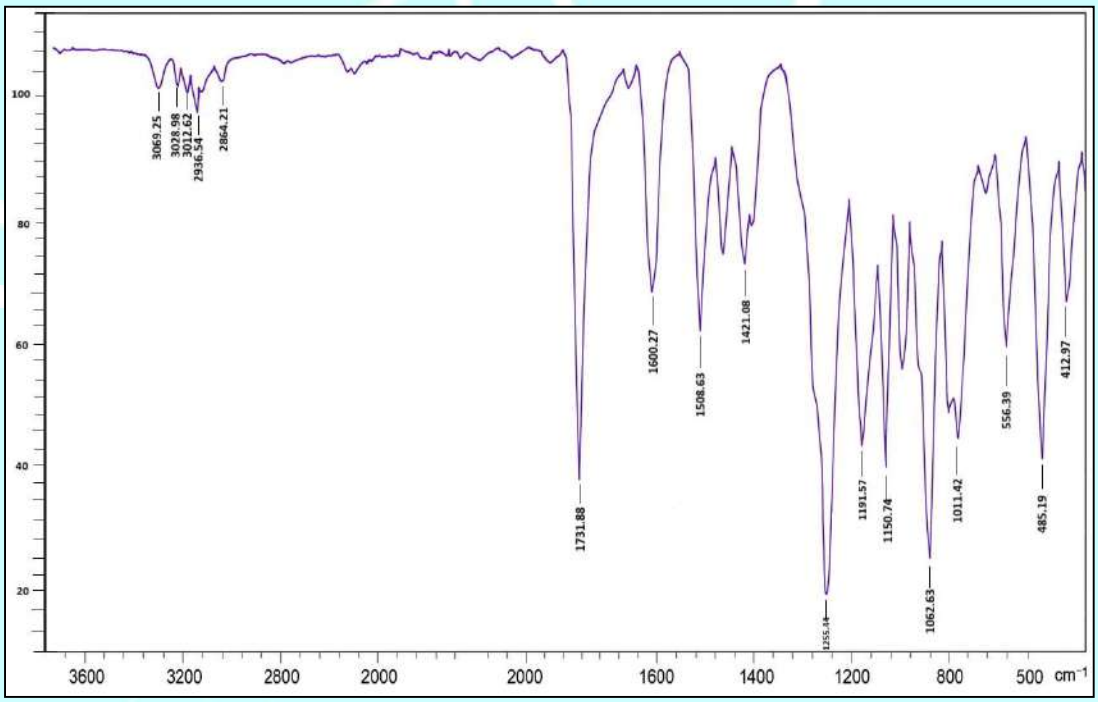
4-Allyl-2-metoksifenilbenzoat ^{1}H NMR (200 MHz, CDCl3): δ (ppm) 7.69 – 7.57 (m, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 7.4; 0.8 Hz, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 2H), 5.99 (ddt, J = 16.9; 10.2; 6.7 Hz, 1H), 5.21 – 5.04 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (d, J

ISSN 3030-3907

= 6.7 Hz, 2H). 13C NMR (50 MHz, CDCl3): δ 164.9; 151.0; 139.0; 138.1; 137.1; 133.4; 130.2; 129.4; 128.4; 122.6; 120.7; 116.1; 112.7; 55.8; 40.1.



Rasm-9. 4-Allyl-2-metoksifenilbenzoatning YaMR spektri



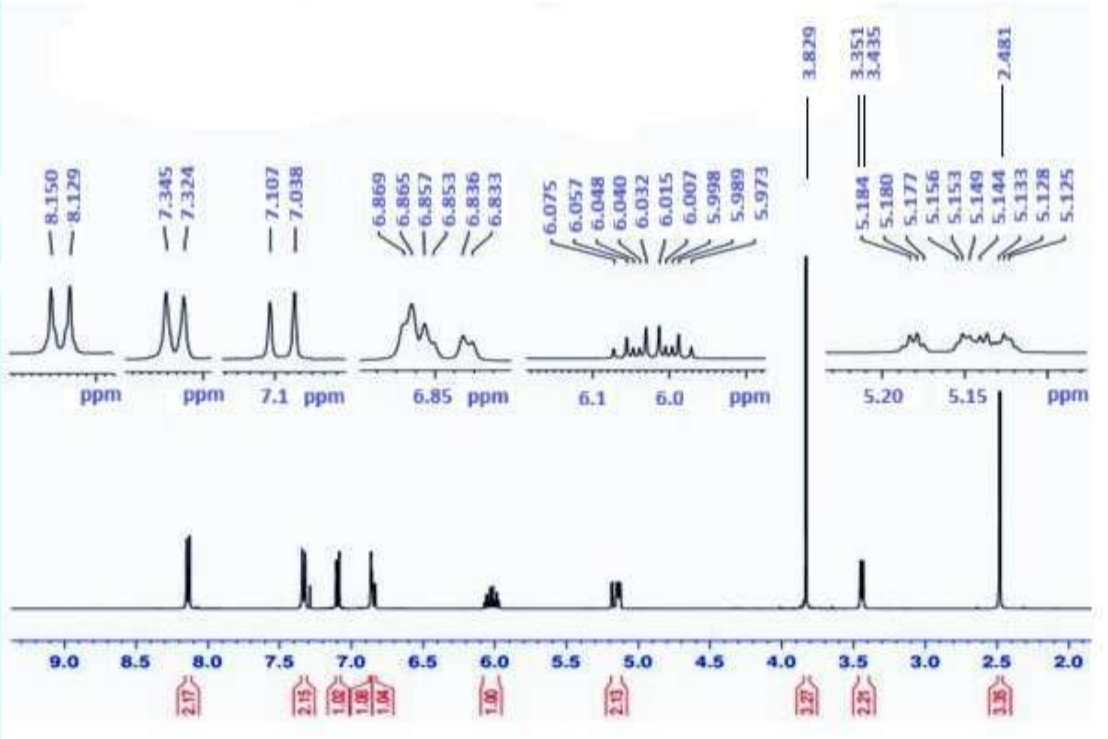
Rasm-10. 4-Allyl-2-metoksifenilbenzoatning IQ spektri

4-Allyl-2-metoksifenilbenzoatning IR spektrida 1731.88 cm^{-1} da joylashgan kuchli intensiv cho‘qqi ester guruhidagi karbonil (C=O) valent tebranishiga mos keladi. 1600.27 cm^{-1} da kuzatilgan cho‘qqi aromatik halqa C=C valent tebranishini ifodalaydi. 2936.54 va 2864.21 cm^{-1} dagi cho‘qqilar alifatik C–H bog‘larining valent tebranishlariga tegishli. 1255.44 cm^{-1} da joylashgan cho‘qqi esa C–O–C (efir yoki ester bog‘idagi kislorodli guruh) valent tebranishini bildiradi [Rasm-10].

ISSN 3030-3907

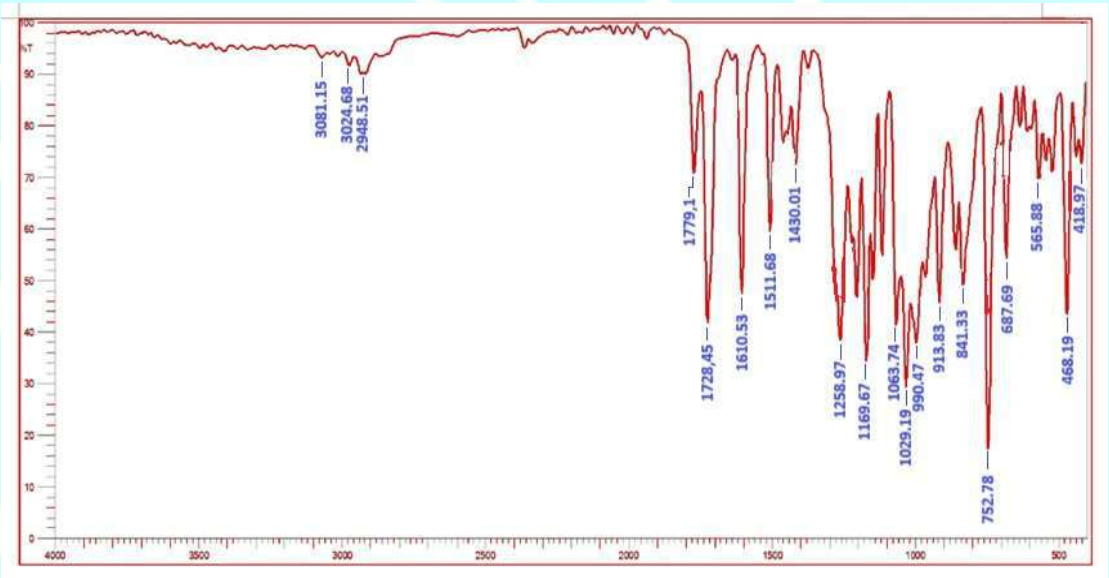
¹H NMR spektrining 4-Allyl-2-metoksifenil-4-metilbenzoat bo‘yicha tahlili

Eugenol toluat birikmasining ¹H NMR spektrida (400 MHz, $CDCl_3$ eritmada) ushbu birikmaga xos bo‘lgan proton signallari aniq qayd etildi. 7,10–7,35 ppm oralig‘idagi multipleks signal aromatik halqadagi protonlarga tegishli bo‘lib, toluol fragmentining xos cho‘qqilarini ifodalaydi. 6,85–6,88 ppm da joylashgan signal esa eugenol yadrosidagi o-metoksi va para-hidroksi o‘rnidagi aromatik protonlarga to‘g‘ri keladi. 6,05–6,10 ppm da qayd etilgan multiplet signal alken zanjiridagi –CH=CH_2 guruhining markaziy protonini bildiradi, 5,12–5,18 ppm da esa ushbu vinil guruhining tashqi protonlari dublet shaklida aks etadi (J = 10–17 Hz). 3,85–3,90 ppm da singlet tarzida kuzatilgan cho‘qqi eugenolning metoksi (–OCH_3) guruhiga xosdir. 2,48 ppm dagi singlet signal esa aromatik halqaga ulangan metil (–CH_3) guruhiga tegishli bo‘lib, toluat fragmentining mavjudligini tasdiqlaydi. ¹H NMR ma’lumotlari asosida eugenol toluatning tuzilishi to‘liq tasdiqlandi. Spektrda begona cho‘qqilar kuzatilmagani sintez qilingan birikmaning tozaligini ko‘rsatadi [Rasm-11].



Rasm-11. 4-Allyl-2-metoksifenil-4-metilbenzoat ning YaMR spektri

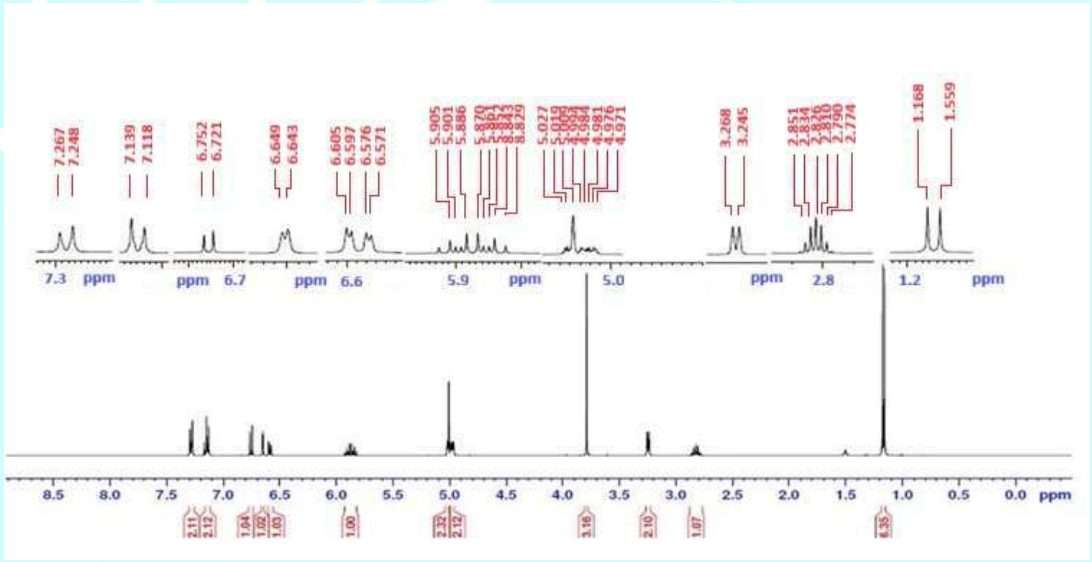
ISSN 3030-3907



Rasm-12. 4-Allyl-2-metoksifenil-4-metilbenzoatning IQ spektr

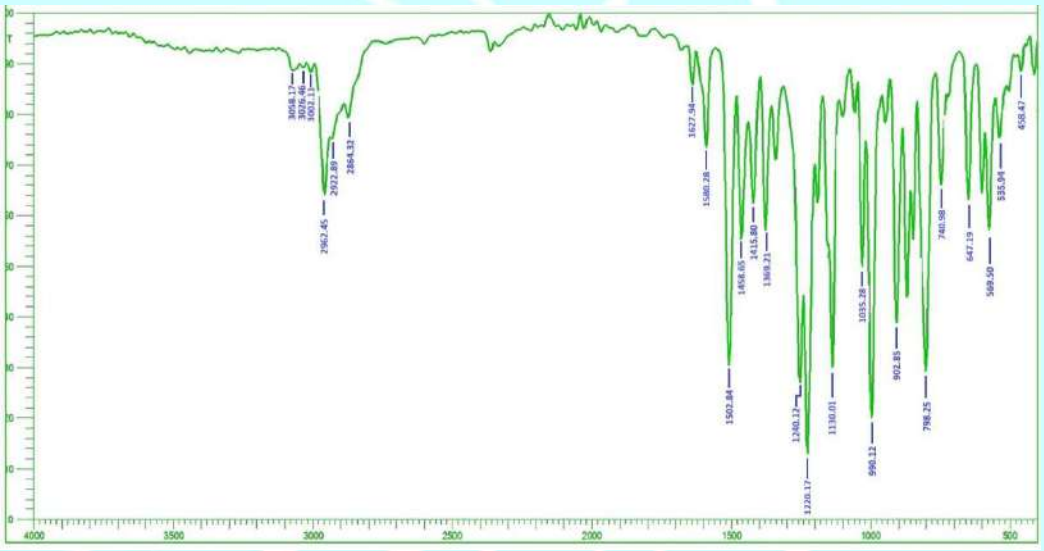
4-Allyl-2-metoksifenil-4-metilbenzoatning IR spektr tahlili

4-Allyl-2-metoksifenil-4-metilbenzoatning IR spektrida 1779.10 va 1728.45 cm^{-1} da joylashgan kuchli intensiv cho‘qqilar murakkab efir guruhining karbonil (C=O) valent tebranishlariga mos keladi, bu esa sintez jarayonida benzoil efir bog‘ining hosil bo‘lganini ko‘rsatadi. 1610.53 cm^{-1} da kuzatilgan cho‘qqi aromatik halqa C=C tebranishiga tegishli. 2948.51 cm^{-1} da joylashgan cho‘qqi alifatik C–H valent tebranishini bildiradi. 1258.97 cm^{-1} dagi cho‘qqi esa C–O–C (metoksi yoki ester bog‘idagi kislorodli guruh) valent tebranishiga mos keladi [Rasm-12].



Rasm-13. 4-Allyl-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoatning YaMR spektri

ISSN 3030-3907



Rasm-14. 4-Allyl-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoatning IQ spektri

4-Allyl-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoatning IR spektrida asosiy cho‘qqilar quyidagicha kuzatildi. 2962 cm^{-1} da alifatik C–H tebranishlari aniqlanib, molekuladagi CH_3 va CH_2 guruhlarining mavjudligi tasdiqlandi. 1744 cm^{-1} da ester karbonil guruhi pik bilan namoyon bo‘lib, molekuladagi ester bog‘lanishini ko‘rsatadi. Aromatik halqaga xos C=C tebranishlari 1628, 1580 va 1503 cm^{-1} da kuzatildi. Efirga tegishli C–O bog‘lanishlari 1240 va 1220 cm^{-1} da kuchli piklar bilan aniqlanib, metoksi va ester guruhlarining mavjudligini tasdiqlaydi. Shuningdek, 1035 cm^{-1} da C–O–C tebranishi efir bog‘lanishini ko‘rsatadi [Rasm-14].

Olingan 4-allyl-2-metoksifenilbenzoat, 4-allyl-2-metoksifenil-4-metilbenzoat va 4-allyl-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoat moddalari uchun sintez jarayoni harorat va vaqt bo‘yicha optimallashtirildi. Har bir modda uchun ikki xil parametr — reaksiyaning davom etish vaqti va harorat o‘zgarishiga bog‘liq holda hosil bo‘lgan mahsulot unumdorligi aniqlanib, grafik tarzda tahlil qilindi (15–20-rasmlar).

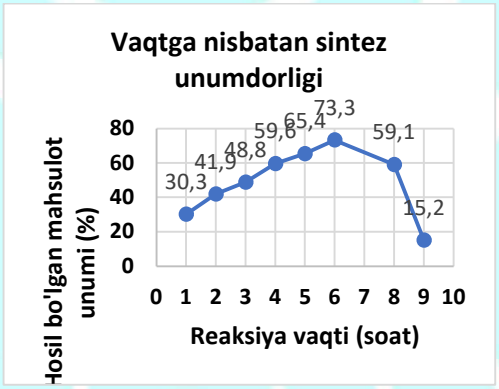
4-Allyl-2-metoksifenilbenzoat uchun o‘tkazilgan sintez jarayonida reaksiyaning eng yuqori unumdorligi 70 °C haroratda va 6 soat davom etgan sharoitda kuzatildi (15-rasm, 16-rasm). Mazkur sharoitda mahsulotning olinishi 73,3 % ni tashkil etdi. Haroratning ortishi bilan hosil bo‘lish tezligi dastlab oshgani holda, 80 °C dan yuqori haroratda mahsulotning parchalanish tendensiyasi kuzatildi. Vaqt bo‘yicha esa 6 soatdan so‘ng reaksiyaning deyarli muvozanatga yetishi aniqlandi.

4-Allyl-2-metoksifenil-4-metilbenzoat sintezida esa optimal unum 70 °C haroratda va 7 soat davomida kuzatildi (17-rasm, 18-rasm). Ushbu sharoitda mahsulot unumdorligi 71,3 % ni tashkil etdi. Reaksiyaning davom etish vaqti oshishi bilan mahsulot miqdori 7 soatgacha ortib bordi, undan keyin esa unum o‘zgarmas holatga yaqinlashdi. Haroratning 60 °C dan 70 °C gacha ortishi

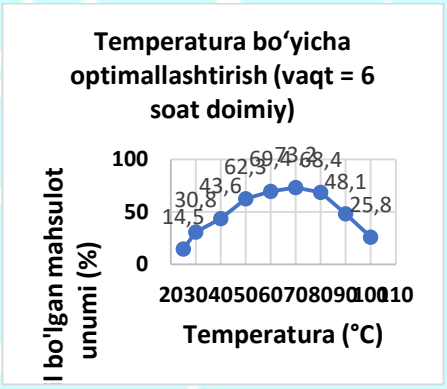
ISSN 3030-3907

unumdorlikni oshirgan bo‘lsa-da, 80 °C da teskari natija kuzatildi, bu esa yuqori haroratda yon mahsulotlar hosil bo‘lishi bilan izohlanadi.

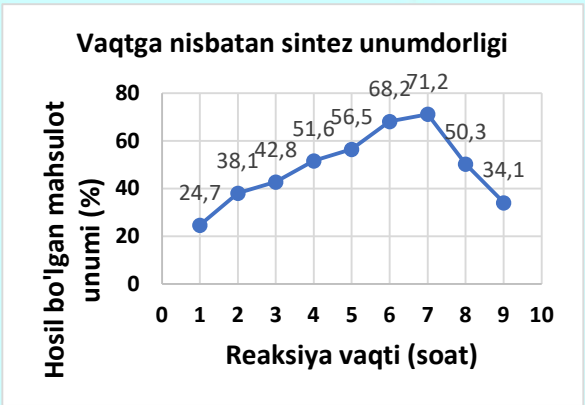
4-Allyl-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoat moddasining hosil bo‘lishi uchun optimal sharoit 80 °C va 8 soat deb aniqlandi (19-rasm, 20-rasm). Ushbu sharoitda sintez unumdorligi 69,1 % ni tashkil etdi. Izopropil guruhining mavjudligi tufayli molekuladagi sterik to‘siqlar ortib, reaksiyaning kechish tezligini pasaytirganligi kuzatildi. Shunga qaramay, yuqori harorat reaksiyaning to‘liq yakunlanishini ta’minladi. Umuman olganda, olingan natijalar shuni ko‘rsatadiki, eugenol asosidagi benzoat hosilalarining reaksion faolligi va unumdorligi molekulaning substituent tuzilishiga bevosita bog‘liq. Kichik substituent (–H, –CH_3) mavjud bo‘lgan moddalarda sintez yuqori unum beradi, kattaroq (–iPr) guruh esa sterik to‘siq sababli mahsulot miqdorini biroz kamaytiradi.



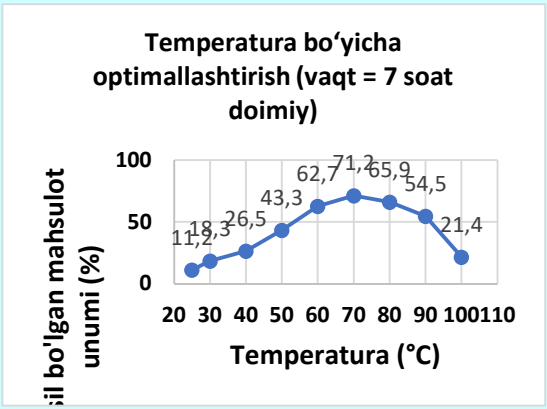
15-rasm. 4-Allil-2-metoksifenilbenzoat uchun reaksiyaning davom etish vaqti bo‘yicha unumdorlik grafigi.



16-rasm. 4-Allil-2-metoksifenilbenzoat uchun haroratga bog‘liq unumdorlik grafigi.

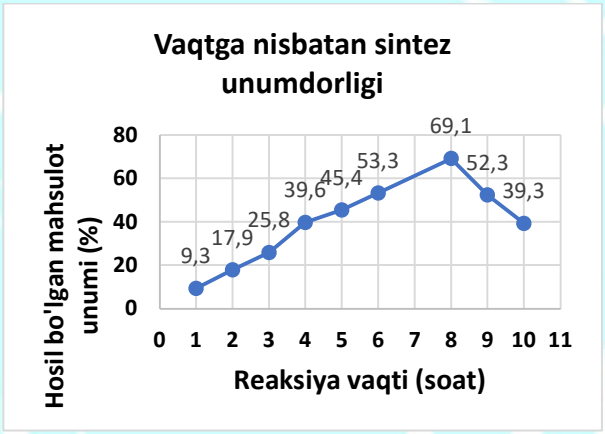


17-rasm. 4-Allil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat uchun reaksiyaning davom etish vaqti bo‘yicha unumdorlik grafigi.

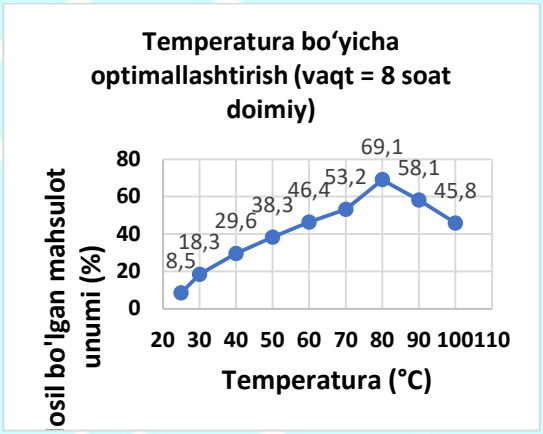


18-rasm. 4-Allil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat uchun haroratga bog‘liq unumdorlik grafigi.

ISSN 3030-3907

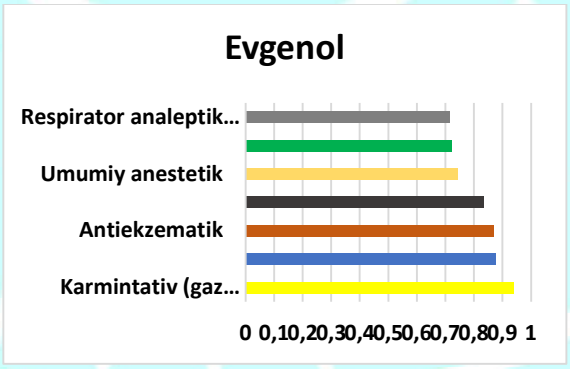


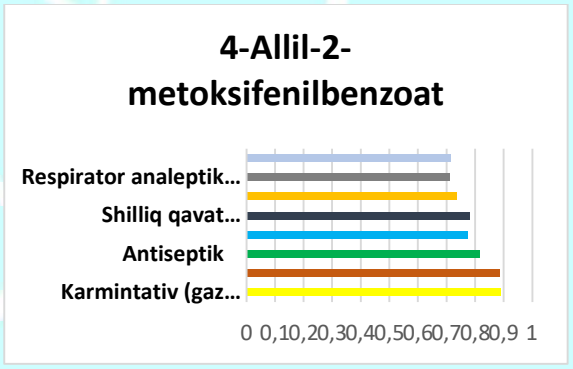
19-rasm. 4-Allil-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoat uchun reaksiyaning davom etish vaqti bo‘yicha unumdorlik grafigi.

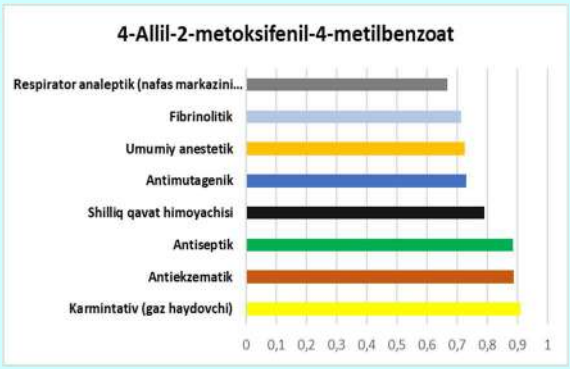


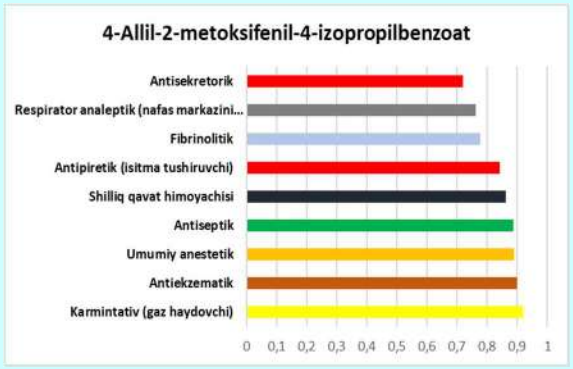
20-rasm. 4-Allil-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoat uchun haroratga bog‘liq unumdorlik grafigi.

PASS Online natijalari









Rasm 21. Evgenol va uning benzoat hosilalarining PASS Online dasturi orqali olingan biologik faollik ko‘rsatkichlari (Pa qiymatlari).

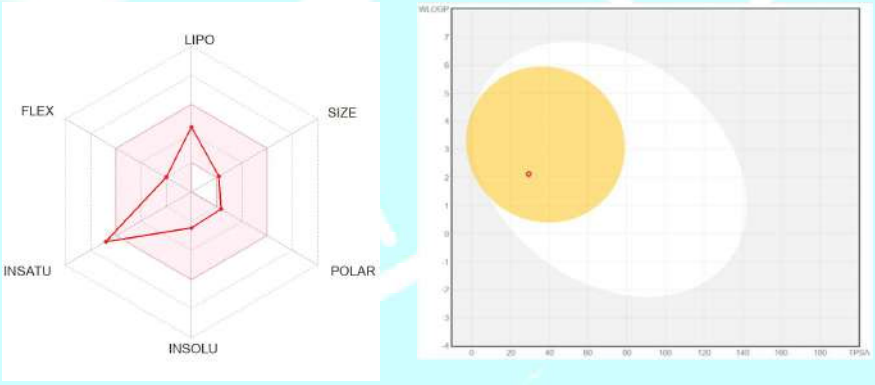
Olingan PASS natijalari barcha birikmalarda karminativ, antiekzematoz va antiseptik faoliyatlarning yuqori ehtimollik bilan saqlanganini ko‘rsatadi. Evgenolning o‘zi biologik faollikning keng spektriga ega bo‘lsa-da, benzoillangan hosilalarida ayrim faoliyatlar sezilarli ravishda kuchaygan. Barcha benzoat hosilalarida karminativ va antiekzematoz faoliyat ko‘rsatkichlari evgenolga

ISSN 3030-3907

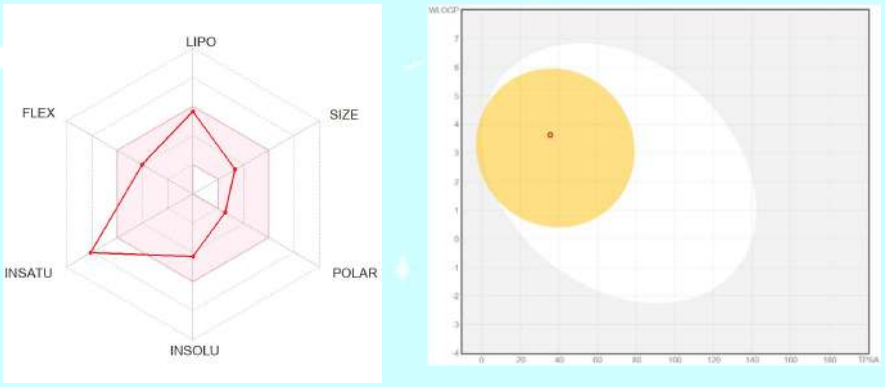
nisbatan biroz oshgan. Ayniqsa, 4-Allil-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoat ushbu faoliyatlar bo‘yicha eng yuqori Pa qiymatlariga ega (Pa > 0,89). Antiseptik faollik bo‘yicha ham 4-Allil-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoat va 4-Allil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat eng yuqori darajani ko‘rsatdi. Shilliq qavatni himoya qiluvchi faollik (mucomembranous protector) evgenolga nisbatan barcha hosilalarda saqlangan bo‘lsa-da, 4-Allil-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoatda sezilarli oshgan (Pa = 0,862). 4-Allil-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoatda antipiretik va antisekretorik faolliklarning paydo bo‘lishi uning aromatik halqaga bog‘langan izopropil guruh bilan kuchaytirilgan biologik potentsialga ega ekanini ko‘rsatadi. Fibrinolitik faollik uchala benzoat hosilasida paydo bo‘lgan bo‘lib, evgenolning o‘zida kuzatilmagan. Bu esa benzoillanish reaksiyasi struktura-faoliyat munosabatiga sezilarli ta’sir ko‘rsatganini bildiradi. Umuman olganda, benzoat hosilalari evgenolga nisbatan kengroq va kuchaygan farmakologik potentsialga ega bo‘lib, ayniqsa 4-Allil-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoat eng faol kompleks profilni namoyon qilgan [Rasm-21]

SwissADME natijalari

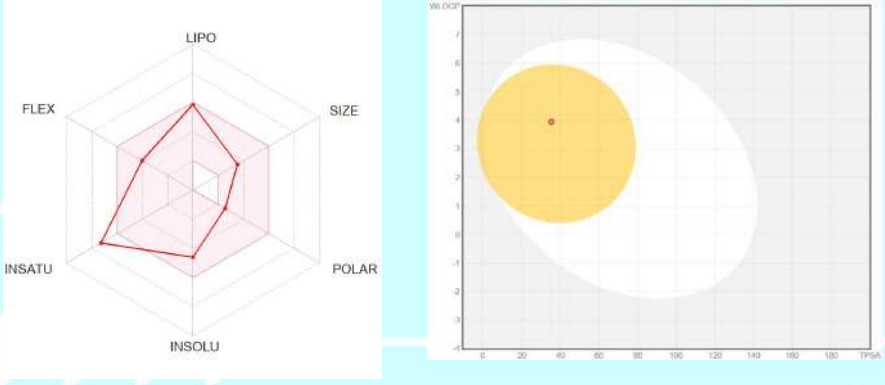
A)



B)

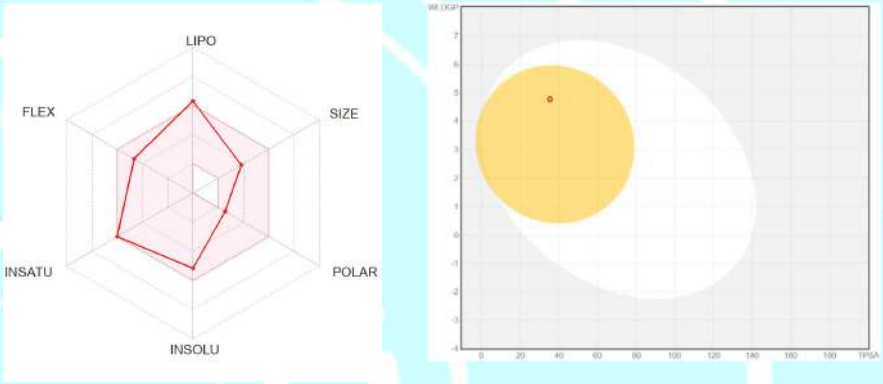


C)



ISSN 3030-3907

D)



Rasm-22. SwissADME platformasidan olingan BOILED-EGG natijalari; A- Evgenol, B- 4-Allil-2-metoksifenilbenzoat, C-4-Allil-2-metoksifenil 4-metilbenzoat, D-4-Allil-2-metoksifenil 4-izopropilbenzoat.

Evgenol va uning benzoat hosilalari uchun SwissADME orqali aniqlangan lipofillik va suvda eruvchanlik ko‘rsatkichlari ularning fizik-kimyoviy xossalaridagi tendensiyalarni aniq namoyon qiladi. Evgenolning Consensus LogP qiymati 2.25 bo‘lib, bu uning mo‘’tadil lipofillikka egaligini bildiradi. Shu bilan birga, ESOL modeli bo‘yicha 0.57 mg/ml miqdoridagi yuqori eruvchanlik evgenolning suv muhitida yaxshi erishini ko‘rsatadi. Ushbu xossalar uning biologik tizimlarga nisbatan yaxshi o‘zaro ta’sirlanish va tarqalish imkoniyatiga ega ekanini tasdiqlaydi [Jadval-2].

2-Jadval.

Lipofillik tahlili

Modda	iLOGP	XLOGP3	WLOGP	MLOGP	SILICOS-IT	Konsensus Log P
Evgenol	2.37	2.27	2.13	2.01	2.48	**2.25**
4-Allil-2-metoksifenilbenzoat	3.29	4.37	3.64	3.74	4.19	**3.85**
4-Allil-2-metoksifenil 4-metilbenzoat	3.51	4.74	3.95	3.98	4.71	**4.18**
4-Allil-2-metoksifenil 4-izopropilbenzoat	3.93	5.50	4.77	4.44	5.33	**4.79**

Benzoyillangan hosilalarda lipofillik sezilarli darajada ortgan. 4-allil-2-metoksifenil benzoatning Consensus LogP qiymati 3.85, 4-metilbenzoat hosilasida esa 4.18 ni tashkil etadi. Lipofillikning ortishi, kutilganidek, suvda eruvchanlikning pasayishi bilan birga kuzatiladi: ushbu hosilalarda eruvchanlik 10^{-2}–10^{-3} mg/ml diapazoniga tushib, “o‘rtacha eruvchan” sinfga kiradi. Benzoat guruhining

ISSN 3030-3907

kiritilishi molekulaning gidrofob yuzasini kengaytirib, suv bilan o‘zaro ta’sirlanishini kamaytirgan. Izopropil guruhi bilan kengaytirilgan 4-izopropilbenzoat hosilasi eng yuqori lipofillik – 4.79 LogP – va eng past suvda eruvchanlikka ega bo‘lib, ESOL qiymati 0.002 mg/ml gacha kamaygan. Ali va SILICOS-IT modellarida esa bu modda “past eruvchan” sinfiga o‘tadi. Bunday sezilarli lipofillik ortishi molekulaning membrana orqali o‘tish qobiliyatini oshirishi mumkin bo‘lsa-da, suvda eruvchanlikning keskin kamayishi uning bioavailability ko‘rsatkichlarini cheklashi mumkin [Jadval-3].

3-Jadval.

Suvda eruvchanligi tahlili

Modda	**Log S (ESOL)**	**Eruvchanlik (mg/ml)**	**Klass**	**Log S (Ali)**	**Eruvchanlik (mg/ml)**	**Klass**	**Log S (SILICOS-IT)**	**Eruvchanlik (mg/ml)**	**Klass**
Evgenol	-2.46	5.69×10^{-1}	Eriydigan	-2.53	4.90×10^{-1}	Eriydigan	-2.79	2.65×10^{-1}	Eriydigan
4-Allil-2-metoksifenil benzoat	-4.30	1.33×10^{-2}	O‘rtacha eruvchan	-4.83	3.95×10^{-3}	O‘rtacha eruvchan	-5.58	7.01×10^{-4}	O‘rtacha eruvchan
4-Allil-2-metoksifenil 4-metil benzoat	-4.60	7.03×10^{-3}	O‘rtacha eruvchan	-5.22	1.72×10^{-3}	O‘rtacha eruvchan	-5.97	3.05×10^{-4}	O‘rtacha eruvchan
4-Allil-2-metok	-5.15	2.18×10^{-3}	O‘rtacha	-6.00	3.07×10^{-4}	Yomon eriydi	-6.39	1.27×10^{-4}	Yomon eriydi

ISSN 3030-3907

sifenil 4-izopropilbenzoat			eruvchan						

Umuman olganda, evgenolning benzoat hosilalari funksional guruhlarning gidrofobligi ortishi bilan lipofillikning bosqichma-bosqich oshishi va suvda eruvchanlikning pasayishi kabi xos tendensiyani namoyon qiladi. Bu esa ushbu hosilalarning formulatsiya jarayonida qo‘shimcha solubilizatorlar yoki lipofil tashuvchilar qo‘llanilishini talab qilishi mumkinligini ko‘rsatadi. Shu bilan birga, strukturadagi modifikatsiyalar orqali farmakokinetik parametrlarni maqsadli yo‘naltirish imkoniyati mavjud.

Molekulyar Doking natijalari

8FC0 — GH5 endo-β-1,4-glukanaza kristall tuzilmasi

8FC0 oqsili metagenom namunalaridan olingan GH5 oilasiga mansub endo-β-1,4-glukanaza fermentining kristall tuzilmasini ifodalaydi. Bu oqsil gidrolaza sifatida tasniflanadi va polisaxaridlarning β-1,4-glyukozid bog‘larini parchalashda qatnashadi. Oqsil Escherichia coli tizimida ifoda qilingan bo‘lib, hech qanday mutatsiya kiritilmagan. Ushbu tuzilma fermentning faollik markazini, substrat bog‘lanish cho‘ntagini va potentsial inhibitörlar bilan o‘zaro ta’sir mexanizmlarini o‘rganish uchun muhim strukturni ma’lumot beradi.

5D8W — Ganoderma lucidum oqsili tuzilmasi

5D8W yozuvi Ganoderma lucidum dan ajratilgan gidrolaza sinfiga mansub oqsilning kristall strukturasini aks ettiradi. Oqsil Escherichia coli tizimida rekombinant tarzda ifoda qilingan va hech qanday mutatsiya kiritilmagan. Mazkur oqsil turli biologik jarayonlarda, jumladan polisaxarid modifikatsiyasi va oksidoreduktaza reaksiyalarida ishtirok etuvchi fermentlar oilasiga mansub bo‘lishi mumkin. Tuzilmaning aniqlanishi uning katalitik xususiyatlarini tushunish va ligandlar bilan potensial bog‘lanish uzellarini baholash imkonini beradi.

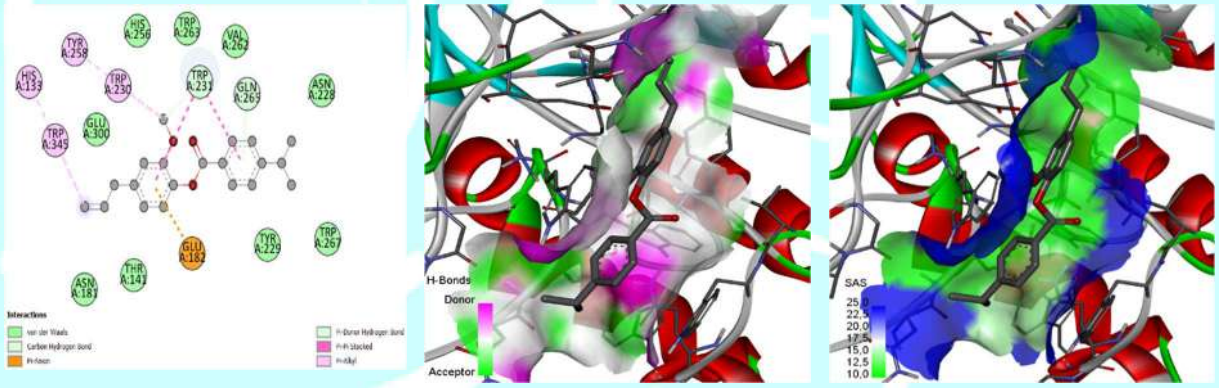
7RLM — Kartoshka barg o‘rami virusi (PLRV) qobiq oqsili

7RLM PLRV (Potato Leafroll Virus) ning qobiq oqsili kristall tuzilmasini ifodalaydi. Oqsil virusning kapsidini shakllantiruvchi asosiy tarkibiy qism bo‘lib, virionning barqarorligi va o‘simlik hujayralariga yuqtirish mexanizmlarida muhim rol o‘ynaydi. Oqsil Escherichia coli BL21(DE3) da ifoda qilingan, mutatsiyalar kiritilmagan. Ushbu tuzilma virus yig‘ilishi, kapsidning o‘z-o‘zidan tashkil topishi va antiviral moddalar bilan bog‘lanish imkoniyatlarini o‘rganishda muhim strukturni asos bo‘lib xizmat qiladi.

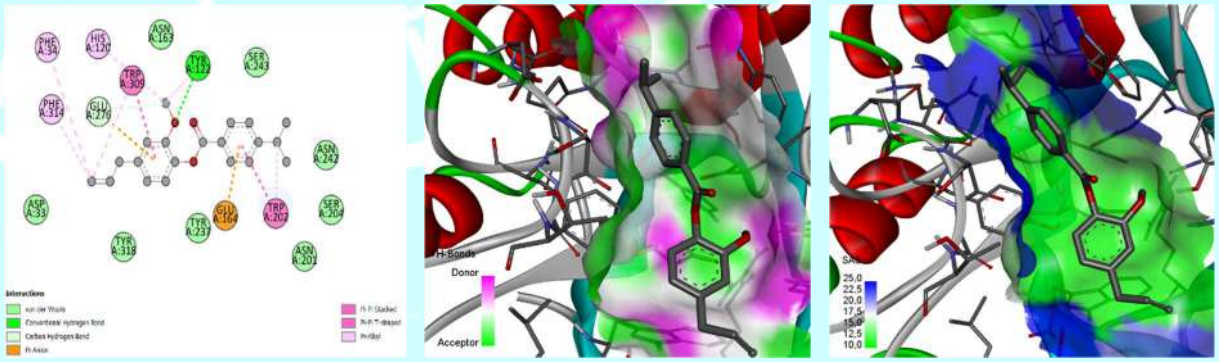
7WJM — Phytophthora sojae chitin synthase 1 (CHS1) Cryo-EM tuzilmasi

ISSN 3030-3907

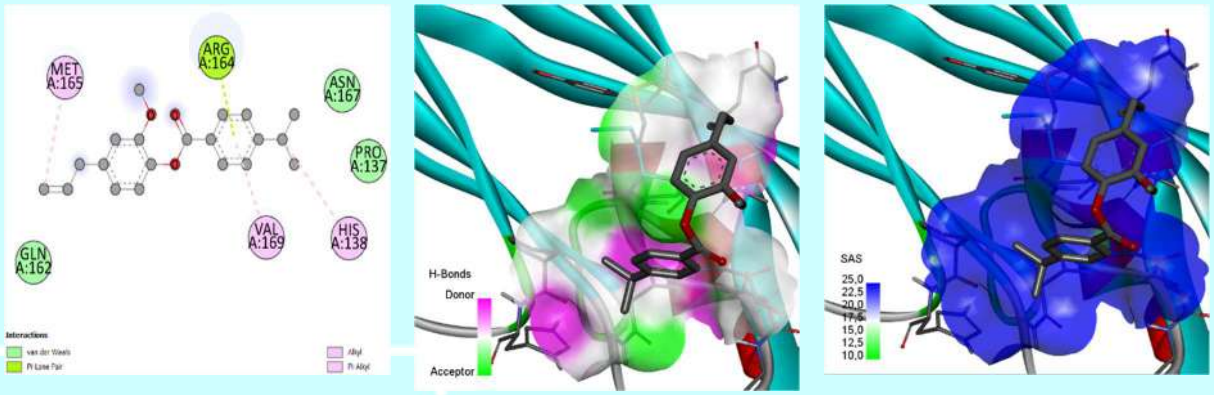
7WJM Phytophthora sojae organizmidan olingan chitin synthase 1 (CHS1) fermentining Cryo-EM orqali olingan yuqori aniqlikdagi tuzilmasini ifodalaydi. Ferment transferaza sinfiga mansub bo‘lib, xitin biosintezida – ya’ni qo‘ziqorin va o‘xshash organizmlar hujayra devori uchun zarur polimerlar hosil bo‘lishida – markaziy rol o‘ynaydi. Oqsil Homo sapiens tizimida ifoda qilingan, mutatsiyalar kiritilmagan va membrana oqsili sifatida tavsiflanadi. Ushbu tuzilma xitin sintezi inhibitorlarini loyihalash va oomitsitlarga qarshi yangi fungitsidlar ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega.



Rasm-23. 4-Allil-2-metoksifenil 4-izopropilbenzoat + 8FC0 oqsili



Rasm-24. 4-Allil-2-metoksifenil 4-izopropilbenzoat + 5D8W oqsili



Rasm-25. 4-Allil-2-metoksifenil 4-izopropilbenzoat + 7RLM oqsili

ISSN 3030-3907

4-Jadval.

Evgenol va uning hosilalarining tegishli oqsillar bilan bog‘langan energiyalari (ΔG)

№	Birikma	8FC0	5D8W	7RLM	7WJM
1.	Evgenol	-4.95	-4.79	-3.69	-4.20
2.	4-Allil-2-metoksifenilbenzoat	-7.28	-5.49	-4.92	-5.21
3.	4-Allil-2-metoksifenil 4-metilbenzoat	-7.31	-6.27	-5.42	-5.38
4.	4-Allil-2-metoksifenil 4-izopropilbenzoat	-7.97	-6.45	-6.45	-6.05

1. GH5 endo-β-1,4-glukanaza (8FC0) bilan bog‘lanish tahlili

8FC0 oqsili bilan eng kuchli bog‘lanish 4-allil-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoatda kuzatildi (–7.97 kcal/mol). Bu moddaning katta hajmli, gidrofob izopropil guruhga ega bo‘lishi faol markazdagi gidrofob cho‘ntakka yaxshi mos tushishini ko‘rsatadi. Evgenolning o‘zi –4.95 kcal/mol bilan eng past affinitetga ega bo‘lib, strukturani benzoyl bilan kengaytirish affinitetni oshirishini tasdiqlaydi [23].

2. Ganoderma lucidum oqsili (5D8W) bilan bog‘lanish tahlili

5D8W oqsilida ham xuddi shunday trend saqlanadi: izopropilbenzoat (–6.45 kcal/mol) eng kuchli bog‘lanish ko‘rsatadi, tolurat va oddiy benzoat oraliq qiymatlarni beradi, evgenol esa –4.79 bilan eng past natijani qayd etadi. Bu oqsil faol markazida aromatik halqalararo π-π o‘zaro ta’sirlar kuchli ekanligini bildiradi [24].

3. Potato Leafroll Virus oqsili (7RLM) bilan bog‘lanish tahlili

Virusli oqsil 7RLM bilan ham eng yaxshi bog‘lanish 4-izopropilbenzoat hosilasida kuzatilgan (–6.45). Bu yerda ham gidrofob o‘zaro ta’sirlar ustun bo‘lib, yuqori lipofillikning virus oqsili bilan barqarorroq kompleks hosil qilishga yordam bergani ko‘rinadi. Evgenolning –3.69 ko‘rsatkichga ega bo‘lishi uning virus oqsillariga nisbatan affiniteti ancha pastligini ko‘rsatadi [25].

4. Chitin synthase (7WJM) bilan bog‘lanish tahlili

Membrana oqsili bo‘lgan 7WJMda ham izopropilbenzoat eng barqaror kompleksni (–6.05 kcal/mol) hosil qilgan. Bu oqsilning o‘ta gidrofob bo‘lishi keng aromatik-acyl skeletlar bilan yaxshi o‘zaro ta’sir qilishini ko‘rsatadi. Evgenolning –4.20 ko‘rsatkichi benzoyl fragment qo‘shilishi bilan affinitetning ancha ortishini yana bir bor tasdiqladi .

Xulosa

ISSN 3030-3907

Ushbu tadqiqotda evgenol asosidagi yangi benzoat hosilalari sintez qilindi, ularning fizik-kimyoviy, farmakologik va molekulyar o‘zaro ta’sir xususiyatlari kompleks ravishda baholandi. Taklif etilgan sintez sharoiti (Na_2CO_3 bazasi, N,N-diizopropiletilamin va piridin ishtirokida atsil-bromidlarning reaksiyasi) evgenolning gidroksil guruhini selektiv benzoillash imkonini berdi va yuqori tozalikka ega bo‘lgan uchta benzoat hosilasi (4-allil-2-metoksifenilbenzoat, 4-allil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat hamda 4-allil-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoat) samarali olindi. Strukturaviy modifikatsiya natijasida molekulalarning lipofilligi bosqichma-bosqich ortib, suvda eruvchanlik mos ravishda kamaygani SwissADME tahlilida aniq tasdiqlandi. Evgenolning mo‘’tadil lipofilligi (Consensus LogP = 2.25) benzoillanishdan so‘ng 3.85–4.79 gacha ortdi, bu esa molekulalarning membranadan o‘tish qobiliyati kuchayganini bildiradi. Shu bilan birga, suvda eruvchanlikning kamayishi ushbu hosilalarni formulatsiya jarayonida qo‘shimcha solubilizatsiya strategiyalarini talab qilishini ko‘rsatadi. PASS Online natijalari benzoillangan hosilalarda farmakologik potentsialning sezilarli kengayishini tasdiqladi. Xususan, 4-allil-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoat birikmasida karminativ, antiekzematoz, antiseptik, mucomembranous protector, antisekretorik va antipiretik faoliyatlarning yuqori ehtimollik bilan namoyon bo‘lishi (Pa > 0.85) ushbu strukturaviy modifikatsiyaning biologik faollikka sezilarli ta’sirini ko‘rsatdi. Shuningdek, fibrinolitik ta’sirning barcha benzoat hosilalarida paydo bo‘lishi evgenol molekulasining benzoillanishi yangi farmakofor xususiyatlarni shakllantirganini bildiradi. Molekulyar doking natijalari ham ushbu xulosalarni qo‘llab-quvvatlab, benzoat hosilalarining turli biologik nishonlar (8FC0 – GH5 endo-β-1,4-glukanaza; 5D8W – Ganoderma lucidum gidrolazasi; 7RLM – PLRV kapsid oqsili; 7WJM – chitin synthase 1) bilan bog‘lanish energiyalari evgenolga nisbatan ancha past (ya’ni kuchliroq bog‘lanish) ekanini ko‘rsatdi. Eng kuchli doking natijalari 4-allil-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoatga tegishli bo‘lib, barcha oqsillarda eng past bog‘lanish energiyalarini namoyish etdi (–7.97 dan –6.05 kcal/mol gacha). Bu uning ko‘p yo‘nalishli biologik ta’sir mexanizmiga ega bo‘lish ehtimolini oshiradi. Gaussian 09 yordamida olingan HOMO–LUMO va elektrostatik potensial (ESP) taqsimoti natijalari strukturaviy modifikatsiya molekulaning reaktivligi va elektrostatik xususiyatlariga sezilarli ta’sir ko‘rsatganini ko‘rsatdi. Benzoat guruhlarining kiritilishi HOMO–LUMO oralig‘ining torayishi orqali kimyoviy reaktivlikning oshishiga, ESP xaritalarida esa π-sistemalar va elektrofilik/hidrofilik markazlarning qayta taqsimlanishiga olib keldi. Bu natijalar PASS va dokingda kuzatilgan biologik faollik kuchayishi bilan yaxshi korrelyatsiyalanadi. Umuman olganda, olib borilgan kompleks tahlil evgenolning benzoillanishi molekulalarning fizik-kimyoviy parametrlarini, reaktivlik xususiyatlarini, farmakologik profillarini

ISSN 3030-3907

va biotargetlar bilan molekulyar o‘zaro ta’sirini sezilarli darajada yaxshilaganini ko‘rsatadi. Natijalar 4-allil-2-metoksifenil-4-izopropilbenzoatni potensial ko‘p qirrali biologik faol modda sifatida alohida ajratib ko‘rsatadi. Mazkur tadqiqot evgenol asosidagi yangi derivatlar dizayni va ularni dori vositalari sifatida yanada chuqur o‘rganish uchun mustahkam ilmiy asos yaratadi.

ABABIYOTLAR RO‘YXATI

1. Abdou, A., et al. "Recent advances in chemical reactivity and biological activities of eugenol derivatives." Medicinal Chemistry Research 30.5 (2021): 1011-1030.
2. Ulanowska, Magdalena, and Beata Olas. "Biological properties and prospects for the application of eugenol—a review." International journal of molecular sciences 22.7 (2021): 3671.
3. Marchese, Anna, et al. "Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: A mechanistic viewpoint." Critical reviews in microbiology 43.6 (2017): 668-689.
4. Barboza, Joice Nascimento, et al. "An overview on the anti-inflammatory potential and antioxidant profile of eugenol." Oxidative medicine and cellular longevity 2018.1 (2018): 3957262.
5. Fujisawa, Seiichiro, et al. "Antioxidant and prooxidant action of eugenol-related compounds and their cytotoxicity." Toxicology 177.1 (2002): 39-54.
6. Park, Soo-Hyun, et al. "The analgesic effects and mechanisms of orally administered eugenol." Archives of pharmacal research 34.3 (2011): 501-507.
7. Magalhães, Clarissa B., et al. "In vivo anti-inflammatory action of eugenol on lipopolysaccharide-induced lung injury." Journal of Applied Physiology 108.4 (2010): 845-851.
8. Huang, Xianfeng, et al. "Anti-inflammatory effects of eugenol on lipopolysaccharide-induced inflammatory reaction in acute lung injury via regulating inflammation and redox status." International immunopharmacology 26.1 (2015): 265-271.
9. Yadav, Rohit Kumar, et al. "Experimental IR, Raman, and UV-Vis Spectra DFT Structural and Conformational Studies: Bioactivity and Solvent Effect on Molecular Properties of Methyl-Eugenol." Molecules 28.14 (2023): 5409.
10. Abdou, A., et al. "Recent advances in chemical reactivity and biological activities of eugenol derivatives." Medicinal Chemistry Research 30.5 (2021): 1011-1030.
11. Gupta, Raksha. "Physico-Chemical Properties and Quantum Chemical Calculation of 2-methoxy-4-(prop-2-en-1-yl) phenol (EUGENOL)." International Journal of Scientific Research in Science and Technology (September 01, 2021) (2021): 01-22.

ISSN 3030-3907

12. Fabry, Pascal, et al. "Quantitative NMR spectrometry of phenylpropanoids, including isoeugenol in herbs, spices, and essential oils." Foods 13.5 (2024): 720.
13. de Moraes Filho, Luiz Emílio Pessôa Timeni, et al. "Development and characterization of poly (butylene adipate-co-terephthalate) (PBAT) antimicrobial films with clove and cinnamon essential oils." Journal of Food Processing and Preservation 46.4 (2022): e16489.
14. Ferreira, Sávio B., et al. "In silico and in vitro investigation of the antifungal activity of isoeugenol against Penicillium citrinum." Current Topics in Medicinal Chemistry 18.25 (2018): 2186-2196.
15. Azzahra, Fauzia, et al. "Molecular docking of piperine, limonene, and eugenol in black pepper (Piper nigrum L.) as anti-Stroke." Pharmacy Reports 4.3 (2024): 79-79.
16. Ramdhani, Danni, and Sri Agung Fitri Kusuma. "Molecular docking method: antibacterial activity of eugenol from clove plant." World Journal of Pharmaceutical Research 11.2 (2022): 19-28.
17. Pramod, Kannissery, Shahid H. Ansari, and Javed Ali. "Eugenol: a natural compound with versatile pharmacological actions." Natural product communications 5.12 (2010): 1934578X1000501236.
18. Khalil, Anees Ahmed, et al. "Essential oil eugenol: Sources, extraction techniques and nutraceutical perspectives." RSC advances 7.52 (2017): 32669-32681.
19. Nisar, Muhammad Farrukh, et al. "Pharmacological properties and health benefits of eugenol: A comprehensive review." Oxidative medicine and cellular longevity 2021.1 (2021): 2497354.
20. Raja, MR Charan, et al. "Versatile and synergistic potential of eugenol: a review." Pharm. Anal. Acta 6.5 (2015): 1-6.
21. Laekeman, G. M., et al. "Eugenol a valuable compound for in vitro experimental research and worthwhile for further in vivo investigation." Phytotherapy Research 4.3 (1990): 90-96.
22. Gavande, Parmeshwar Vitthal, and Arun Goyal. "Endo-β-1, 4-glucanase." Glycoside hydrolases. Academic Press, 2023. 55-76.
23. Gupte, A., et al. "Docking studies of Ganoderma lucidum." Int J Pharm Sci Res 9.3 (2018): 1100.
24. Aseel, Dalia G., Ayaat M. Elmaghraby, and Ali El-Far. "Prediction of single nucleotide polymorphisms of RNA dependent RNA polymerase for the potato leafroll virus using computational and experimental approaches." Scientific Reports 15.1 (2025): 30121.

ISSN 3030-3907

25. Wang, Zhixuan, et al. "Rapid discovery of a new antifoulant: From in silico studies targeting barnacle chitin synthase to efficacy against barnacle settlement." Ecotoxicology and Environmental Safety 274 (2024): 116187.

ISSN 3030-3907